



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. MI2004 A 000233



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accleso processo verbale di deposito.

26 MAR 2004

Roma, li .....

IL FUNZIONARIO

D.ssa Maria Luisa FOCA'

A27324/LF/sgh

## MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N. MJ 2004 A 0 0 0 2 3 3

## A. RICHIEDENTE/I

|   |                    |  |  |    |             |  |
|---|--------------------|--|--|----|-------------|--|
| COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE                                | A1                 | ACS DOBFAR S.P.A.  |  |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| NATURA GIURIDICA (PF/PG)                                      | A2                 | PG   | COD. FISCALE<br>PARTITA IVA                  | A3 | 05847860151 |  |
|   | INDIRIZZO COMPLETO |  |  |    |             |  |
| COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE                                | A4                 | VIALE ADDETTA, 6/8/10 – 20067 TRIBIANO (MI)                                    |  |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| NATURA GIURIDICA (PF/PG)                                      | A1                 |  |  |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| INDIRIZZO COMPLETO  | A2                 | PG   | COD. FISCALE<br>PARTITA IVA                  | A3 |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| <b>B. RECAPITO OBBLIGATORIO<br/>IN MANCANZA DI MANDATARIO</b> |                    |  |  |    |             |  |
| COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE                                | B0                 | R  | (D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE) |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| INDIRIZZO   | B1                 |  |  |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA  | B2                 |  |  |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |
| C. TITOLO   | C1                 | PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CEFALOSPORINE<br>CON INTERMEDIO SALIFICATO |  |    |             |  |
|   |                    |  |  |    |             |  |

## D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

|                |    |                    |  |  |  |
|----------------|----|--------------------|--|--|--|
| COGNOME E NOME | D1 | MONGUZZI, RICCARDO |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    | D2 | ITALIANA           |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| COGNOME E NOME | D1 | MANCA, ANTONIO     |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    | D2 | ITALIANA           |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| COGNOME E NOME | D1 | MARSILI, LEONARDO  |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    | D2 | ITALIANA           |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| COGNOME E NOME | D1 | ZENONI, MAURIZIO   |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |
| NAZIONALITÀ    | D2 | ITALIANA           |  |  |  |
|                |    |                    |  |  |  |

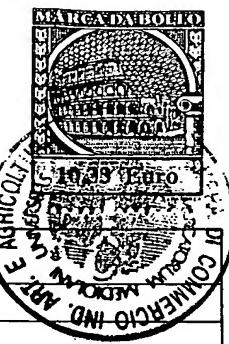
SEZIONE CLASSE SOTTOCLASSE GRUPPO SOTTOGRUPPO

| E. CLASSE PROPOSTA | E1 | E2 | E3 | E4 | E5 |
|--------------------|----|----|----|----|----|
|--------------------|----|----|----|----|----|

## F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

|                        |    |  |  |      |               |  |
|------------------------|----|--|--|------|---------------|--|
| STATO O ORGANIZZAZIONE | F1 |  |  | TIPO | F2            |  |
|                        | F3 |  |  |      | DATA DEPOSITO |  |
| STATO O ORGANIZZAZIONE | F1 |  |  | TIPO | F2            |  |
|                        | F3 |  |  |      | DATA DEPOSITO |  |

G. CENTRO ABILITATO DI  
RACCOLTA COLTURE DI  
MICROORGANISMIFIRMA DEL/DEI  
RICHIEDENTE/I106 LUIGI FRIGNOLI  
(UNO DEI MANDATARI)

**I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM**

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI CONSAPEVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART.76 DEL 28.12.2000 N.455

|  |    |   |
|--|----|---|
| NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME; | I1 | 236 GIAMBROCONO ALFONSO; 19 BELLENGHI MARIO; 106 FRIGNOLI LUIGI; 232 LUKSCH GIORGIO; 8 SGARBI RENATO; 234 GIAMBROCONO FABIO; 476 RIPAMONTI ENRICO; 449 EPOSTI GIORGIO; 554 KRATTER CARLO; 555 MANCINI VINCENZO; 917 PESCE MICHELE |
| DENOMINAZIONE STUDIO                   | I2 | ING. A. GIAMBROCONO & C. S.R.L.   |
| INDIRIZZO                              | I3 | VIA ROSOLINO PILO, 19/B   |
| CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA                 | I4 | 20129 MILANO  |
| L. ANNOTAZIONI SPECIALI                | L1 |   |

**M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE**

| TIPO DOCUMENTO                                   | NES ALL. | N. ES. RIS. | N. PAG. PER ESEMPLARE |
|--|----------|-------------|-----------------------|
| PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.               | 01       |             | 27                    |
| DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE)   | //       |             | //                    |
| DESIGNAZIONE D'INVENTORE                         |          |             |                       |
| DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO |          |             |                       |
| AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE                |          |             |                       |
| LETTERA D'INCARICO                               | SI       |             |                       |
| PROCURA GENERALE                                 |          |             |                       |
| RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE                   |          |             |                       |

## IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

|   |  |                       |   |  |  |
|---|--|-----------------------|---|--|--|
| ATTESTATI DI VERSAMENTO   | EURO   | DUECENTONOVANTUNO/80= |   |  |  |
| FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO) | A  | D                     | F |  |  |
| SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)  | SI   |                       |   |  |  |
| DATA DI COMPILAZIONE  | NO   |                       |   |  |  |
| TIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I   | 12 FEBBRAIO 2004<br>1065 LUIGI FRIGNOLI<br>(UNO DEI MANDATARI) |                       |   |  |  |

| VERBALE DI DEPOSITO                         |                      |  |  |                    |                     |
|---|----------------------|--|--|--------------------|---------------------|
| NUMERO DI DOMANDA                           | MI 2004 A 0 00 2 3 3 |  |  |                    |                     |
| C.C.I.A.A. DI                               | MILANO               |  |  | COD. 15            |                     |
| IN DATA                                     | 12 FEB. 2004         | IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO |  |                    |                     |
| LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.         | 00                   | FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRAIPORTATO.          |  |                    |                     |
| N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE |                      |  |  |                    |                     |
| IL DEPOSITANTE                              |                      |  |  |                    | L'UFFICIALE ROGANTE |
|   |                      |  |  |                    |                     |
|   |                      |  |  | CORTONESI MAURIZIO |                     |

**PROSPETTO MODULO A**  
**DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

NUMERO DI DOMANDA:

**MI 2004 A 0 00233**

DATA DI DEPOSITO:

**12 FEB. 2004****A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO**

ACS DOBFAR S.p.A. – Viale Addetta, 6/8/10 – TRIBIANO (MI)

**C. TITOLO****PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI CEFALOSPORINE  
CON INTERMEDIO SALIFICATO****E. CLASSE PROPOSTA**

SEZIONE

CLASSE

SOTTOCLASSE

GRUPPO

SOTTOGRUPPO

**RIASSUNTO**

Procedimento per la preparazione di cefalosporine secondo il quale un 7-ACA viene sililato, acilato, desililato e poi salificato per dare un intermedio che viene infine ciclizzato con tiourea.

**P. DISEGNO PRINCIPALE**

FIRMA DEL/DEI

RICHIEDENTE/I

103. LUIGI FRIGNOLI  
(UNO DEI MANDATARI)

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Luigi Frignoli".



Descrizione di una domanda di brevetto italiano a nome

ACS DOBFAR S.p.A. con sede in 20067 TRIBIANO (MI)

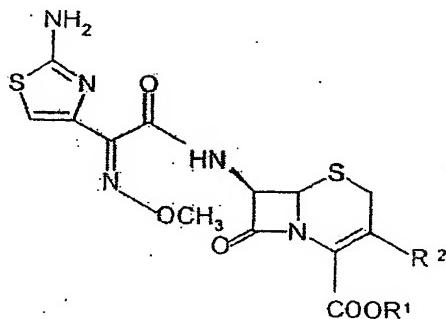
A27324/  
LF/sgh

\*\*\*\*\*

5 DESCRIZIONE

Sono note numerose cefalosporine di formula

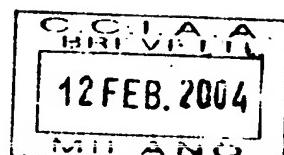
(I)



MI 2004 A 0 0 0 2 3 3

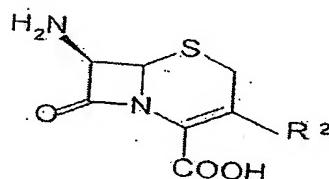
10

(I)



caratterizzate dalla catena 2-(2-aminotiazol-4-yl)-  
2-me-tossiiminoacetica sulla posizione 7 del 7-ACA

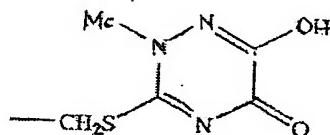
15 e suoi derivati di formula (II)



(II)

20

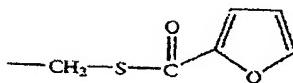
in cui R<sup>2</sup> può avere diversi significati tra cui  
CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> per il 7-ACA, nucleo del cefotaxime, o



25



per il 7-ACT, nucleo del ceftriaxone e



5 per il Furaca, nucleo del ceftiofur.

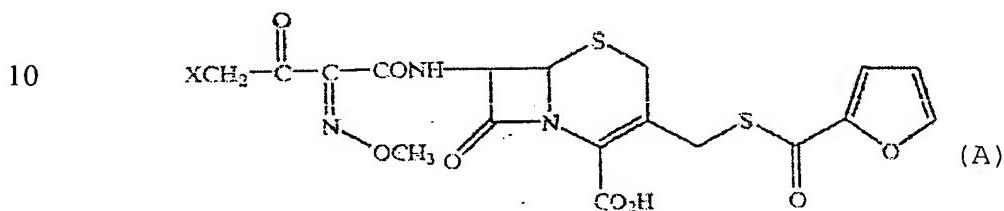
Ciascuna di queste cefalosporine, anche quelle  
aventi un differente significato di R<sup>1</sup> e di R<sup>2</sup>, è  
stata inventata e sintetizzata con un proprio  
metodo di sintesi, in modo tale che inizialmente  
10 non esisteva una metodica comune idonea alla  
produzione di tutte le cefalosporine aventi la  
catena 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
metossiiminoacetica.

Recentemente, nel 1996 è stato concesso il  
15 brevetto US 5.583.216 (la cui data di deposito  
risale a moltissimi anni prima) che copre  
genericamente qualsiasi procedimento utile ad  
introdurre la catena sopracitata su 7-ACA e suoi  
derivati. In tal modo, qualsiasi cefalosporina  
20 compresa nel gruppo sopracitato ricade nell'ambito  
di protezione del brevetto US 5.583.216,  
limitatamente ai metodi usati sinora per la sua  
produzione, anche se tale cefalosporina è stata  
inventata molti anni prima della concessione del  
25 brevetto US 5.583.216: in verità, però, tale



brevetto non descrive alcun procedimento che sia industrialmente applicabile per la produzione di cefalosporine.

Per evitare il brevetto US 5.583.216,  
5 recentemente sono state svolte numerose ricerche che hanno portato, tra l'altro alla concessione del brevetto US 6.458.949 che rivendica un intermedio di formula (A)



in cui X è Cl o Br, utile per la preparazione del  
15 cef-tiofur mediante ciclizzazione con tiourea.

Tale intermedio, sempre sotto forma acida, viene precipitato da una soluzione in cloruro di metilene a 2-5°C, filtrato, lavato con acqua fredda (5°C) e poi con cloruro di metilene. In verità, considerando che il precipitato proviene da una soluzione in cloruro di metilene, secondo la tecnica usuale sarebbe stato logico aspettarsi che il primo lavaggio venisse effettuato con lo stesso solvente e che solo in un secondo momento venisse effettuato il lavaggio con acqua. L'inversione

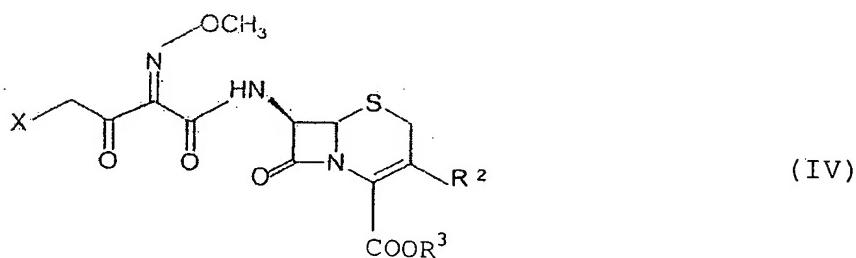


dell'ordine dei lavaggi e l'impiego di acqua fredda non è quindi occasionale, ma fa capire che l'intermedio non è dotato di grande stabilità e che è necessario il rapido allontanamento di impurezze  
5 acide idrosolubili che impregnano il solido appena filtrato. In aggiunta, l'intermedio rivendicato nel brevetto US 5.583.216, sempre sotto forma acida, viene essiccato prima della successiva reazione di ciclizzazione con tiourea in quanto tale reazione  
10 viene eseguita in acqua-tetraidrofuranico ed è opportuno eliminare residui di cloruro di metilene.

La massima resa ottenuta, inoltre, è solo del 75%.

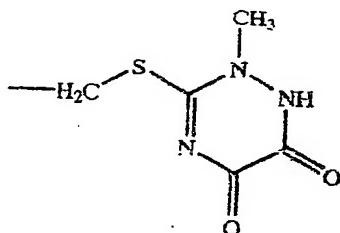
Il brevetto US 6.552.186 rivendica un composto di formula (IV)

15



20

in cui X è alogeno, R<sup>3</sup> è trialchilsilile ed R<sup>2</sup> è

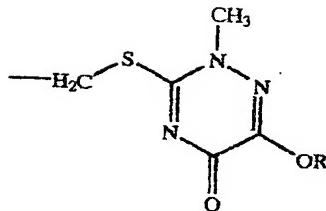


25





oppure



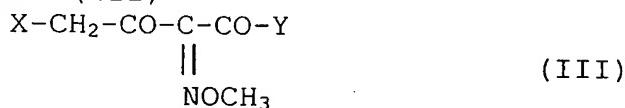
Tale composto viene fatto reagire con tiourea

- 5 sililata fornendo un composto di formula (I) in cui R<sup>1</sup> ed R<sup>2</sup> hanno i significati sopraindicati e che per successiva idrolisi fornisce il composto avente la stessa formula (I) ma in cui R<sup>1</sup> è H ed R<sup>2</sup> è come sopraindicato: tale composto è il ceftriaxone.
- 10 Il brevetto US 6.552.186, rivendica quindi un composto di formula (IV) in cui R<sup>3</sup> è trialchilsilile. Il corrispondente derivato in cui R<sup>3</sup> è però H, era stato già descritto nel brevetto US 4.458.072 ed ottenuto come prodotto amorfico 15 (colonna 16, riga 49) senza indicazione di resa, con un procedimento laborioso che prevede l'impiego di un agente precipitante come l'etere di petrolio: certamente tale metodo non si presta ad un impiego industriale. D'altra parte, il brevetto US 20 6.552.186 nulla dice sulle rese, in quanto il procedimento rivendicato comprende l'ottenimento diretto del prodotto di formula (IV) sililato e la successiva reazione con tiourea sililata a dare ceftriaxone sililato: il passaggio finale per 25 l'ottenimento del ceftriaxone sale disodico avviene

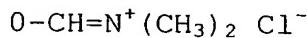


secondo tecnica nota e tuttavia non vengono fornite  
rese complessive di tutto il procedimento.

Il recente brevetto US 6.458.949 rivendica un  
procedimento secondo il quale il Furaca viene  
5 sililato e successivamente fatto reagire con un  
composto di formula (III)



10 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



isolando un composto di formula (A) sopraindicato,  
in cui X è Cl o Br ed il carbossile è libero, non  
salificato e non esterificato.

15 Tale intermedio, fatto reagire con tiourea in  
un solvente parzialmente acquoso, produce  
ceftiofur.

I composti di formula (III) sono noti da  
tempo: per esempio, il brevetto GB 2.012.276  
20 descrive nell'esempio 5 la preparazione di un  
composto di formula (III) in cui il gruppo  
metossiimino è sostituito dal gruppo etossiimino, X  
è Br e Y è Cl, mediante reazione del corrispondente  
acido avente la stessa formula (III) ma in cui X è  
25 Br e Y è COOH, con  $\text{PCl}_5$  in soluzione di  
diclorometano. Successivamente, secondo l'esempio

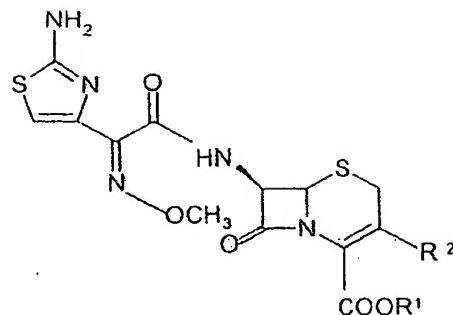


13 del brevetto, l'acido 7-(4-cloro-3-osso-2-metossiimminobutirril-amino)cefalosporanico è fatto reagire con tiourea a dare un sale di sodio dell'acido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-5 metossiiminoaceta-mido]cefalosporanico che è il cefotaxime.

Anche I brevetti EP 30294 (pag. 4, righe 36-37 e 40-45), US 6.384.215 (colonna 3, righe 19-20) e US 6.458.949 (colonna 4, riga 1; colonna 5, riga 2 10 e righe 47-48) descrivono la preparazione di composti di formula analoga alla formula (III).

E' quindi evidente che i composti di formula (III) in forma attivata, capace di reagire con un composto di formula (II) sililato sul carbossile, 15 possono essere preparati ad esempio come cloruri mediante reazione con  $\text{PCl}_5$  o altri agenti cloruranti, come  $\text{POCl}_3$  e DMF, in diclorometano.

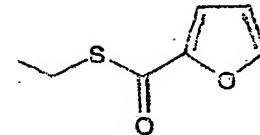
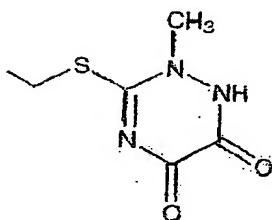
La presente invenzione ha lo scopo di fornire un procedimento di alta efficienza dal punto di vista della resa e della purezza dei prodotti finali, per produrre ceftiofur, cefotaxime, ceftriaxone, e in generale cefalosporine caratterizzate dalla stessa formula generale (I)



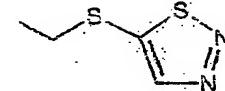
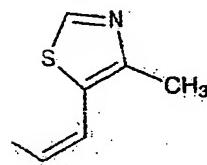
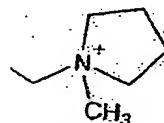
(I)

in cui  $R^1$  è H o Na ed  $R^2$  è scelto dal gruppo  
costituito da H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, CH=CH<sub>2</sub>,

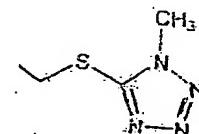
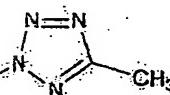
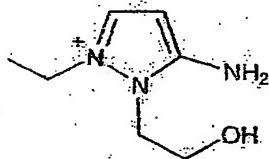
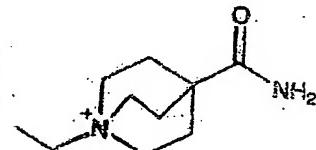
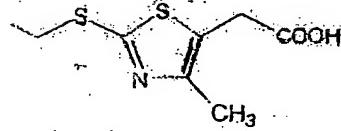
5



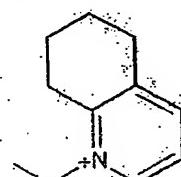
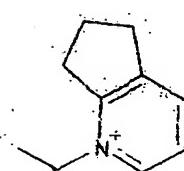
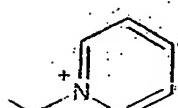
10



15

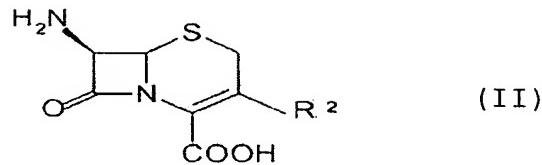


20



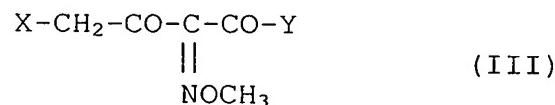


Secondo tale procedimento, un composto di formula (II)

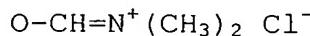


in cui  $R^2$  ha i significati sopraindicati viene sililato al carbossile per dare il corrispondente trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con un composto di formula (III)

10

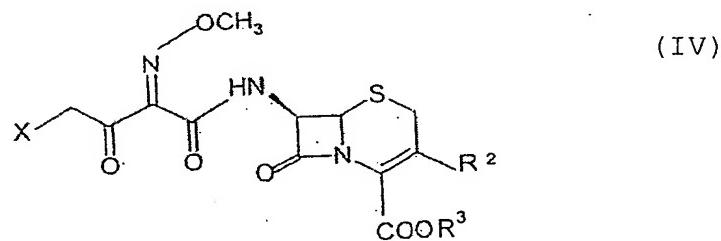


15 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



per dare una cefalosporina di formula (IV)

20



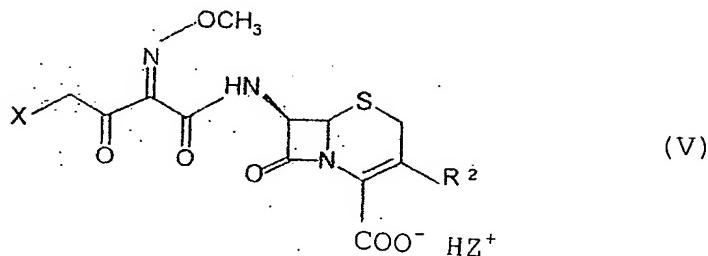
25

in cui X ed  $R^2$  hanno i significati sopraindicati, e  $R^3$  è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH 7÷7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così



la cristallizzazione di una nuova cefalosporina di  
formula (V)

5

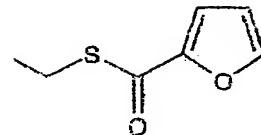
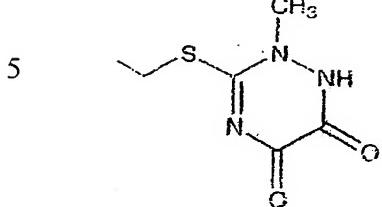


ove Z è benzatina, in cui il carbossile è salificato dalla benzatina, tale sale venendo filtrato, lavato con acqua e fatto reagire in solvente parzialmente acquoso con tiourea, che porta alla formazione della catena 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica e contemporaneamente alla precipitazione della benzatina cloridrato, che viene filtrata e rimossa lasciando una soluzione molto pura di composto di formula generale (I) in cui R<sup>2</sup> ha i significati sopraindicati ed R<sup>1</sup> è H, da tale soluzione venendo cristallizzato il composto di formula (I) sotto forma di sale sodico, di sale di un acido inorganico farmaceuticamente accettabile o di sale interno.

In particolare, si è sorprendentemente trovato che è possibile isolare quantitativamente in



soluzione acquosa una cefalosporina di formula (V),  
in cui R<sup>2</sup> ha i significati di CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, oppure



senza alcuna interazione con l'atomo di alogeno X  
10 pre-sente nei composti di formula (V).

Con tale precipitazione in soluzione acquosa vengono eliminate automaticamente tutte le impurezze acide provenienti dalla preparazione dei composti di formula (V) sopraindicati, e con un 15 semplice lavaggio acquoso si ottiene un prodotto di alta purezza, umido e quindi già pronto per la successiva reazione con tiourea in ambiente parzialmente acquoso. Un ulteriore e notevole vantaggio della presente invenzione, deriva dal fatto che la re-azione di ciclizzazione con 20 tiourea, portando alla formazione di HCl, trova nella benzatina una base capace di sottrarre allo soluzione come cloridrato insolubile nelle condizioni di reazione. In tal modo, viene ottenuta 25 una soluzione contenente solo la cefalosporina in



forma acida ed in condizioni di purezza tali che è estremamente age-vole ottenere la sua cristallizzazione sotto forma di sale sodico, mediante aggiunta di un sale sodico tipo sodio acetato o sodio 2-etil-esanoato.

Naturalmente, questa successione di operazioni sarà illustrata più chiaramente dagli esempi non limitativi che seguono.

Tuttavia, è ovvio che lo stesso schema operativo può essere applicato per la produzione di cefalosporine diverse dal ceftiofur, cefotaxime, ceftriaxome, aventi nuclei diversi dai tre citati specificatamente qui sopra ma aventi la stessa catena laterale 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica in posizione 7.

**ESEMPIO N. 1**

**PREPARAZIONE DI CEFTRIAXONE SALE DISODICO**

Vengono preparate due soluzioni separate.

**SOLUZIONE A**

In un pallone da un litro anidro, sotto flusso di azoto e in assenza di luce diretta si caricano 15,57 g di 7-ACT (PM 371.39 - 0.042 mol) e 155 ml di cloruro di metilene. Si raffredda a +10°C e si caricano 34,11 g di N,O-bistrimetilsililacetamide con leggera esotermia. Si agita a +20 /+22°C e dopo





45 minuti si ottiene soluzione completa. Si raffredda a -40°C.

SOLUZIONE B

In un pallone da un litro anidro sotto flusso di azoto si caricano a +25°C 80 ml di acetato di etile, 4.69 ml di N,N-dimetilformamide (PM 73.09, d=0.95). Si aggiungono 5.58 ml di ossicloruro di fosforo (PM 153.33, d=1.675, 9.34 g) lasciando salire la temperatura a 36°C (se tale temperatura non viene raggiunta in 20-25 minuti, è necessario scalpare). Si raffredda a 0°C e poi si aggiungono 9,94 g di acido 4-cloro-3-osso-2-metossiiminobutirrico, comunemente chiamato COMBA (PM 179.56). Si mantiene in agitazione a +5°C per 1 ora. Si gocciola la soluzione B nella soluzione A in 15-20 minuti tenendo la temperatura a -35°/-40°C e lavando il pallone con etile acetato 15 ml. Si agita per 10 minuti a -35°/-40°C e la reazione si completa. Si versa la miscela di reazione in una miscela di 50 ml di acqua, 320 ml di isopropanolo e 270 ml di una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato pre-raffreddata a 0°/-5°C senza superare +5°C. Si agita 2 ore a 0°/+5°C mantenendo il pH a 2.5 (consumando circa 27 ml di acido cloridrico al 17%), si controlla il pH per circa 90 minuti ed eventualmente



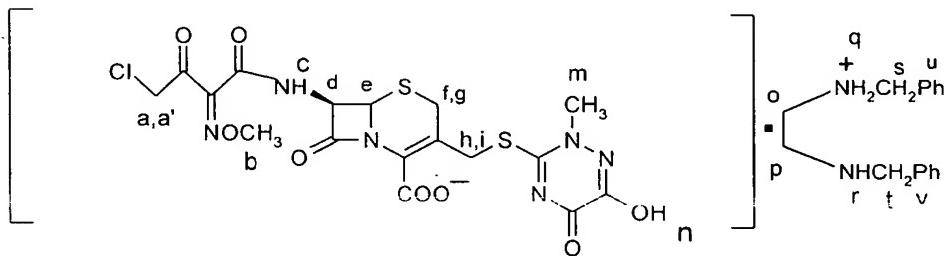
si corregge con sodio bicarbonato solido. Si separano le fasi e si conserva la fase acquosa sottostante. La fase organica ricca è lavata con acqua 25 ml, poi con soluzione di NaCl 22 g in acqua 80 ml. Ogni volta si conservano le fasi acquose che sono riunite e riestratte con cloruro di metilene 40 ml. Si riuniscono le fasi organiche e si scarta la fase acquosa esausta. Si decolora con 1.5 g di carbone agitando per 15 minuti, si filtra e si lava il filtro con 30 ml di cloruro di metilene. Alla fase organica decolorata si aggiungono a 0°/+5°C 150 ml acqua e quindi, mantenendo a 0°/+5°C, una soluzione preraffreddata a 0°/+5°C, di 11,21 g di sodio acetato anidro in 100 ml acqua. Si separano le fasi in 30 minuti lasciando salire la temperatura a +20°C circa. La fase organica povera viene riestratta con 100 ml di acqua favorendo la separazione con 50 ml di cloruro di metilene. Si riuniscono le fasi acquose e si decolorano a +20°C per 30 minuti con 1,5 g carbone, 0,150 g di EDTA e 0,200 g di celite. Si filtra e si lava il filtro con 100 ml di acqua.

Una soluzione di benzatina diacetato 15,14 g in acqua demineralizzata 160 ml viene aggiunta in 15 minuti a 15°/20°C alla soluzione decolorata. Si



agita per 30 minuti a 15°/20°C, si raffredda a 0°/  
+5°C e si agita per un'ora. Si filtra e si lava per  
3 volte con 50 ml di acqua. Si strizza bene sotto  
flusso di azoto e si ottengono 28.52 g di sale di  
benzatina del prodotto di condensazione tra 7-ACT e  
COMBA. Un campione viene essiccato per l'analisi.  
Il campione di sale di benzatina essiccato ha la  
formula generale (V) e più in particolare ha la  
formula

10



che fornisce i seguenti spettri:

15  $^1\text{HNMR}$  in  $\text{DMSO-d}_6$  300 MHz:  $\text{Hc} = 9.36 \text{ ppm } 1\text{H}; \text{Hu-Hv} = 7.30-7.42 \text{ ppm } 10\text{H}; \text{Hd} = 5.65 \text{ ppm } 1\text{H}; \text{He} = 5.03 \text{ ppm } 1\text{H}; \text{Ha-Ha'} = 4.84 \text{ ppm } 3\text{H}; \text{Hb} = 4.03 \text{ ppm } 3\text{H}; \text{Hq-Hr} = 3.91 \text{ ppm } 3\text{H}; \text{Hh-Hi} = 4.35-4.12 \text{ ppm } 2\text{H}; \text{Hm} = 3.50 \text{ ppm } 3\text{H}; \text{Hf-Hg} = 3.62-3.39 \text{ ppm } 2\text{H}; \text{Hs-Ht} = 20 \text{ ppm } 4\text{H}; \text{Ho-Hp} = 2.89 \text{ ppm } 4\text{H}.$

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1775.1-1715.7-1666.6-1594.1

Si sospende il sale di benzatina ottenuto in 200 ml  
di acqua, a 20°/25°C si aggiungono 142 g di resina



- solfonica Resindion UBK 530 in forma sodica e 6.38 g di tiourea. Si agita 4 ore a 20°/25°C, si filtra e si lava 8 volte con 50 ml di acqua per volta e poi si decolora per 20 minuti a 15°/20°C con 1,5 g 5 di carbone, 0,150 g di EDTA e 0.200 g di celite. Si filtra il carbone e si lava il filtro 4 volte con 50 ml di acqua. Si corregge il pH a 4,2 circa, fino a inizio di precipitazione, a 15°/20°C, con 7 ml acido cloridrico al 17%. Si agita per 30 minuti, si porta a pH 3 in 40 minuti con circa 13 ml di acido 10 cloridrico al 17% a 15°/20°C.
- Si filtra, si lava 2 volte con 50 ml di acqua, si strizza bene e si ottengono 45 g di ceftriaxone acido grezzo (K.F.=circa 60%).
- 15 In un pallone si carica acetone 79,5 ml, acqua 20 ml, resina carbossilica RELITE CNS (attivata in forma sodica) 80 g. Si raffredda a + 10°C e si caricano 45 g di ceftriaxone acido grezzo ottenuto sopra, ben setacciato. Si agita per 4 ore a + 10°C 20 finchè il contenuto del ceftriaxone dissolto risulta costante. Si filtra, si lava la resina con miscela di acqua 10 ml + acetone 8 ml e poi con miscela di acqua 6 ml + acetone 19 ml, mantenendo questi lavaggi separati dal filtrato iniziale ed a + 10°C. Il filtrato iniziale viene tenuto in agi-





tazione con 1,33 g di carbone, 0,07 g di EDTA e 0,13 di celite, durante 45 minuti a + 10°C. Si filtra, si lava con la miscela dei due lavaggi tenuti separati dal filtrato iniziale e si diluisce la soluzione decolorata con 79,5 ml di acetone gocciolati in 10 minuti a + 10°C. Si aggiunge un innesco di ceftriaxone disodico e si agita per 90 minuti a + 10°C. Si gocciolano quindi 291,5 ml di acetone in 3 ore a + 10°C. Si filtra e si lava con porzioni di acetone 106 ml. Si strizza bene sotto azoto, si secca a temperatura ambiente fino a peso costante e si ottengono 15,5 g di ceftriaxone disodico.

15 **ESEMPIO N. 2**

**PREPARAZIONE DI CEFOTAXIME SALE SODICO**

Vengono anzitutto preparate due soluzioni separate.

**SOLUZIONE A**

20 In un pallone da un litro anidro, sotto flusso di azoto e in assenza di luce diretta si caricano 64 g di 7-ACA (PM 272.28 - 0.235 mol) e 400 ml di tetraidrofurano. Si agita 15 minuti fino ad omogeneizzazione e nel frattempo si raffredda a +15°C.  
25 Si aggiungono velocemente mantenendo la temperatura a 20°/25°C, 191.34 g di N,O-bistrimetilsilil-acetamide (PM 203.43, d=0.832, 0.941 mol).



Si alza la temperatura a 20°/25°C e si agita per 15 min. a +20°/+25°C fino a soluzione. Si raffredda a -35°/-40°C.

SOLUZIONE B

- 5 In un pallone da un litro anidro, sotto flusso di azoto si caricano a +25°C 420 ml di acetato di etile, 26.04 ml di N,N-dimetilformamide (PM 73.09, d=0.95, 0.338 mol, 24.74 g). Si aggiungono 30.98 ml di ossicloruro di fosforo (PM 153.33, d=1.675, 51.9 g) lasciando salire la temperatura a 36°C (se tale temperatura non viene raggiunta in 20-25 minuti, è vnnecessario scaldare).
- 10

Si raffredda a 0°C e, senza superare i +5°C, si aggiungono 55.24 g di acido 4-cloro-3-osso-2-metossiiminobutirrico, comunemente chiamato COMBA (PM 179.56 - 0.308 mol). Si agita 1 ora a +5°C.

Si gocciola la soluzione B nella soluzione A in 15-20 minuti mantenendo la temperatura a -35°/-40°C.

La reazione termina in 45 minuti circa a -35°/-40°C. A fine reazione si versano 600 ml di acqua a 0°C portando il pH a 7/7.5 con trietilammina e mantenendo la temperatura a 0°/+5°C.

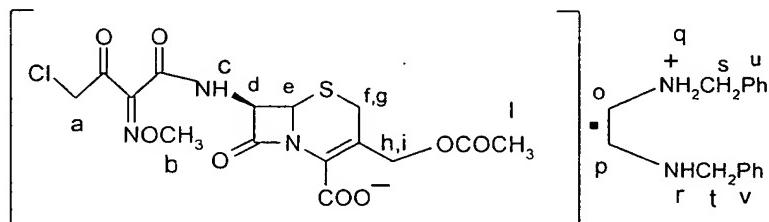
Si estrae di nuovo la fase organica con 450 ml di acqua mantenendo il pH a 7/7.5 a 0°/+5°C.



Si riuniscono le fasi acquose e si aggiunge in 60 minuti gocciolando una soluzione di 85.05 g di benzatina diacetato in 800 ml d'acqua, mantenendo la temperatura a 0°/+5°C. Si agita per 1 ora a 0°/+5°C, si filtra e si lava 2 volte con 250 ml di acqua. Si strizza bene e si ottengono 152 g di prodotto di condensazione fra 7-ACA e COMBA, umido, come sale di benzatina.

Un campione viene essiccato per l'analisi.

Il campione di sale di benzatina essiccato ha la formula generale (V) e più in particolare ha la formula



che fornisce i seguenti spettri:

15

$^1\text{H}$ NMR in DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz: Hc = 9.42 ppm 1H; Hu-Hv = 7.36-7.46 ppm 10H; Hd = 5.73 ppm 1H; He = 5.03 ppm 1H; Hq-Hr = 4.85 ppm 3H; Hb = 3.95 ppm 3H; Hh-Hi = 4.11-4.03 ppm 2H;

20

Hf-Hg = 3.55-3.36 ppm 2H; Hs-Ht = 3.99 ppm 4H; Hp = 3.05 ppm 4H; Ha = 2.03 ppm 2H.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 1766.3-1719.5-1660.0-1555.8



Si sospende il prodotto umido ottenuto in una miscela di 320 ml di tetraidrofuran e 80 ml d'acqua, si raffredda a 0°/-5°C e si aggiungono 22 ml di trietilammina fino a pH 7.5. Si aggiungono 24,84 g  
5 di tiourea e si lascia reagire per 4 ore a +20°/  
+25°C fino a completa conversione del prodotto di condensazione sopraccitato a cefotaxime.

A fine reazione si aggiungono 1.6 g di sodio idrosolfito, 0.4 g EDTA, 0.8 g celite, 4 g carbone, si  
10 agita per 20 minuti e si filtra lavando con 80 ml di tetraidrofuran. Si evapora il tetraidrofuran a pressione ridotta fino ad olio. Si gocciolano 36 ml di acqua nell'olio ottenuto, sotto agitazione.  
Nella sospensione ottenuta si gocciolano 233.6 g  
15 acido formico al 99%, a +15°/+20°C, in 5-10 minuti.

Si raffredda a 0°/+5°C e si agita per 3 ore, si filtra e si lava con 96 ml di acqua preraffreddata a 0°/+5°C. Si sospende il prodotto in 384 ml di etanolo a 45°/50°C e si agita per 1 ora. Si filtra  
20 a caldo e si lava con 192 ml di acetato di etile.

Dopo essiccamento, si ottengono 36 g di cefotaxime etanol solvato con titolo 85%, che funge da intermedio.

In un pallone sotto flusso d'azoto si caricano  
25 227,5 ml di metanolo, 28,2 ml di acqua e 32,8 g di





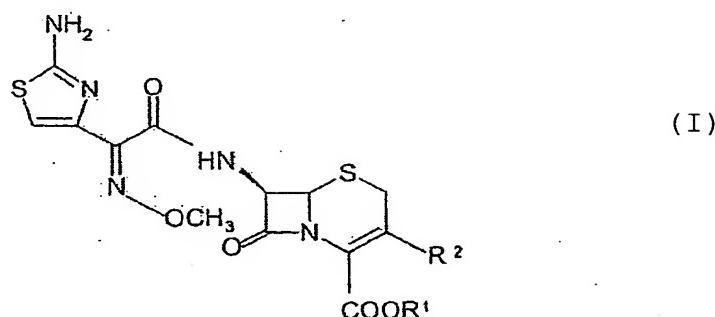
sodio 2-etilesanoato. Si agita a temperatura ambiente ottenendo soluzione completa. Si raffredda a 0°/+5°C, si carica l'intermedio cefotaxime acido etanol solvato (87,5 g) e si ottiene soluzione  
5 completa a 0°/+5°C. Si mantiene la temperatura e si aggiunge etile acetato 350 ml durante 1 ora. Si aggiunge un innesco di cefotaxime sale sodico e si agita a 0°/+5°C per 1 ora. Durante 40 minuti si aggiunge ancora etile acetato 263 ml, poi ancora  
10 etile acetato 875 ml durante 1 ora a 0°/5°C. Si agita per 30 minuti alla stessa temperatura, si filtra e si lava con etile acetato 88 ml. Si secca a 30°C sotto pressione ridotta. Resa: 80,5 g di cefotaxime sale sodico.



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di una  
cefalosporina di formula (I)

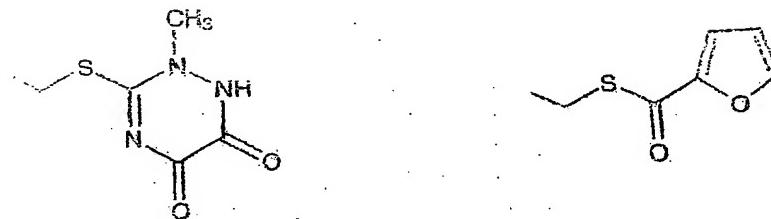
5



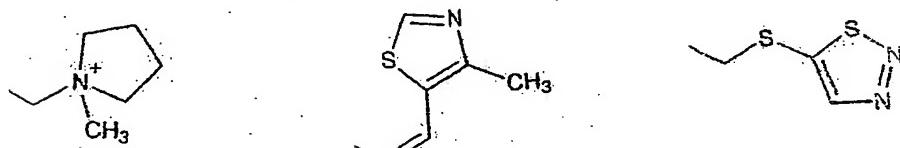
10

in cui  $R^1$  è H o Na ed  $R^2$  è scelto dal gruppo  
costituito da H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, CH=CH<sub>2</sub>,

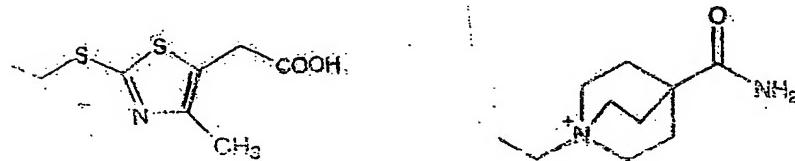
15

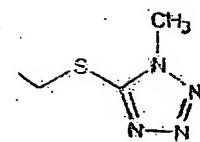
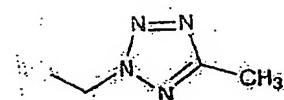
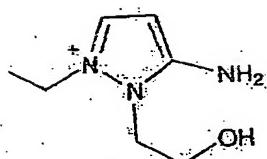


20

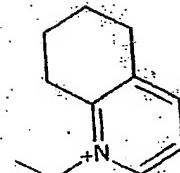
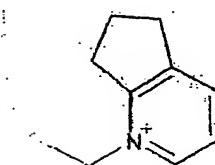
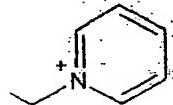


25



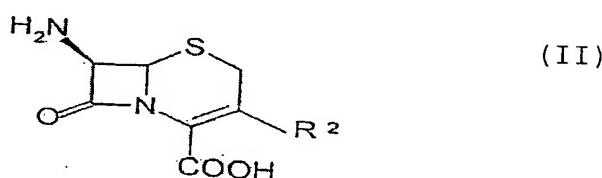


5



secondo il quale un composto di formula (II)

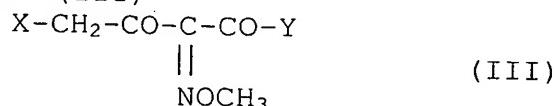
10



15

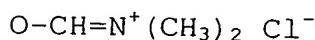
in cui  $R^2$  ha i significati sopraindicati viene  
sililato al carbossile per dare il corrispondente  
trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con

un composto di formula (III)



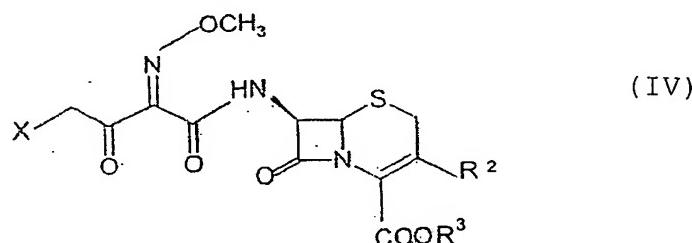
in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o

20



per dare una cefalosporina di formula (IV)

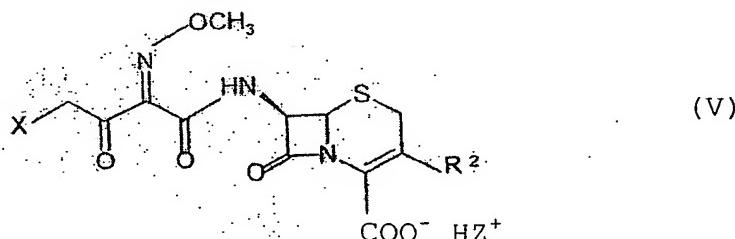
25





in cui X ed R<sup>2</sup> hanno i significati sopraindicati, e  
R<sup>3</sup> è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH  
7:7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente  
acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così  
5 la cristallizzazione di una cefalosporina di  
formula (V)

10



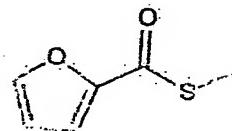
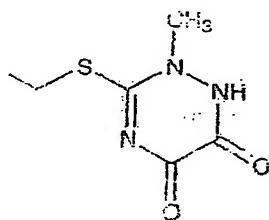
ove Z è benzatina, in cui il carbossile  
salificato dalla benzatina, tale sale venendo  
filtrato, lavato con acqua e fatto reagire in  
15 solvente parzialmente acquoso con tiourea, che  
porta alla formazione della catena 2-(2-  
aminotiazol-4-il)-2-metossiiminoacetica e  
contemporaneamente alla precipitazione della  
benzatina cloridrato, che viene filtrata e rimossa  
20 lasciando una soluzione molto pura di composto di  
formula generale (I) in cui R<sup>2</sup> ha i significati  
sopraindicati ed R<sup>1</sup> è H, da tale soluzione venendo  
cristallizzato il composto di formula (I) sotto  
forma di sale sodico, di sale di un acido



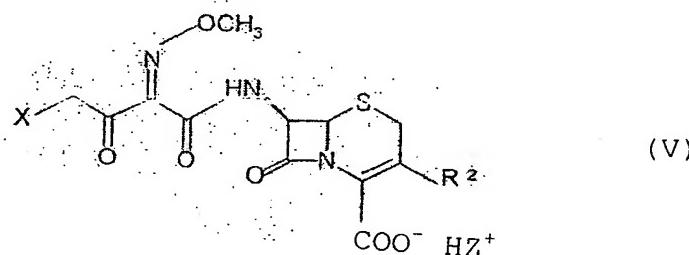


inorganico farmaceuticamente accettabile o di sale interno.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui viene ottenuto un prodotto di formula (I) in  
5 cui  $R^1$  è H o Na ed  $R^2$  è scelto dal gruppo costituito da H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, CH=CH<sub>2</sub>,



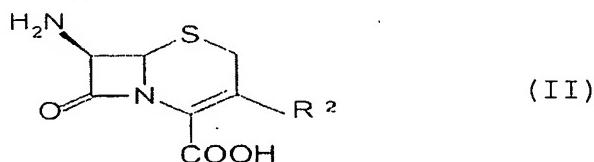
10 3. Sale di benzatina di una cefalosporina di formula (V)



15

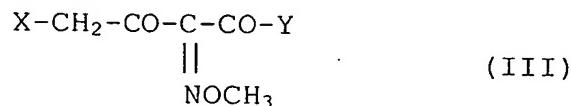
ove Z, X e R<sup>2</sup> sono come specificati nella rivendicazione 1.

4. Procedimento per la preparazione del sale di  
20 benzatina di una cefalosporina di formula (V), secondo il quale un composto di formula (II)

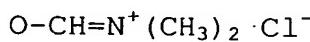




in cui  $R^2$  ha i significati sopraindicati, viene  
sililato al carbossile per dare il corrispondente  
trialchilsilil-estere che viene fatto reagire con  
5 un composto di formula (III)

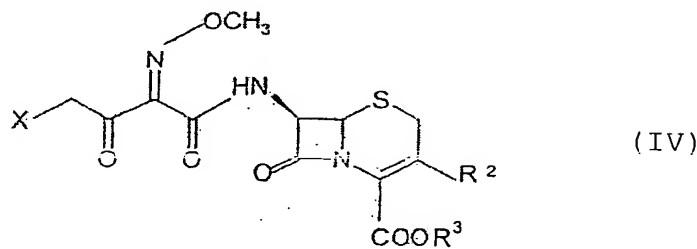


10 in cui X è Cl o Br ed Y è Cl, o



per dare una cefalosporina di formula (IV)

15



in cui X ed  $R^2$  hanno i significati sopraindicati, e  
 $R^3$  è trialchilsilile, che viene idrolizzata a pH  
20 7÷7,5 e quindi trattata in soluzione parzialmente  
acquosa con benzatina o un suo sale, ottenendo così  
la cristallizzazione di una cefalosporina di  
formula (V) in cui il carbossile è salificato dalla  
benzatina, tale sale venendo filtrato e lavato con  
25 acqua.

DR. ING. LUIGI FRIGNOLI  
N. 106 ALBO MANDATARI ABILITATI



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**